

3. プロテオーム解析から解明されたリジン脱メチル化酵素の熱産生における新たな役割

東京大学先端科学技術研究センター代謝学分野

阿部 陽平

同 代謝学分野 准教授

松村 欣宏

同 代謝学分野 / 群馬大学生体調節研究所代謝エビ
ジェネティクス分野 教授

稲垣 毅

東京大学先端科学技術研究センター代謝学分野 教授
東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座分子生理
学分野 教授

酒井 寿郎

[Summary]

生体が急激な寒冷環境に曝され、脳によって寒冷刺激が感知されると、交感神経系下流のcAMP-PKAシグナルを介して、褐色脂肪細胞から熱が産生される。この寒冷に対する生体の適応反応は、生体防御という観点から、数分レベルで生じる必要性がある。本稿では、褐色脂肪細胞の熱産生が、ヒストンH3の9番目リジン残基(H3K9)脱メチル化酵素JMJD1Aによってエピジェネティックに制御されるメカニズムに関して概説する。

はじめに

近年のゲノムワイドな解析やゲノム編集技術の進展により、ヒストン蛋白質のさまざまな化学修飾やクロマチンの高次構造変化が、遺伝子の転写を制御することが明らかになりつつある。このような染色体構造の変化は「エピゲノム修飾」とよばれ、このエピゲノムの異常が、癌、免疫疾患、精神疾患、生活習慣病などさまざまな後天性疾患と関連することが報告されている。筆者らのグループは、ヒストンH3の9番目リジン残基(H3K9)脱メチル化酵素 Jumonji C domain-containing 1a (JMJD1A)による熱産生関連遺伝子の転写制御の分子機構について、研究を展開してきた。はじめに、JMJD1Aノックアウトマウスが、肥満を中心に糖・脂質代謝異常などメタボリックシンドロームの病態を呈することを報告した¹⁾。さらにJMJD1Aノックアウトマウスは、急激な寒冷刺激で低体温を呈することから、生体内の熱産生を担う褐色脂肪細胞のエネルギー代謝が破綻していることに着目し、熱産生関連遺伝子の転写制御機構の解明を試みた。外部環境シグナルに依存した蛋白質の翻訳後修飾および蛋白質間相互作用は、核内受容体の転写活性およびその標的遺伝子の発現を規定していると考えられている。そこで筆者らは、質量分析装置を用いたプロテオーム解析を応用し、寒冷刺激[交感神経系-β-アドレナリン-プロテインキナーゼA(PKA)シグナル]による

Key Words :

褐色脂肪細胞 □ 熱産生 □ リン酸化 □

リジン脱メチル化酵素 JMJD1A □ 寒冷刺激